

# LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL A DEBATE

## PRO INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

**Dr. José M. Olaguibel.**

**Sección de Alergia. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.**

La búsqueda de alternativas más seguras, eficaces y convenientes a la inmunoterapia subcutánea es el motor de arranque de la inmunoterapia sublingual (SLIT). En los últimos 10 años, el conocimiento acumulado sobre su eficacia clínica, mecanismos de acción (1-3) y otros aspectos, ha situado a la inmunoterapia sublingual como un elemento imprescindible en la caja de herramientas terapéuticas del especialista en Alergología.

Por otra parte, sus expectativas de futuro, en aspectos esenciales de la especialidad, como la prevención de la enfermedad alérgica respiratoria o el tratamiento de la alergia a alimentos, son francamente importantes.

La eficacia clínica de la SLIT esta muy bien documentada, en múltiples ensayos clínicos randomizados. Ciertamente muchos tienen muestras limitadas de pacientes, al igual que ocurre con la inmunoterapia subcutánea, si bien diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas (4,5) publicados apoyan la capacidad de la SLIT de controlar significativamente los síntomas oculares, nasales y bronquiales de la enfermedad alérgica respiratoria, tanto en adultos como en pacientes pediátricos (6,7).

Los resultados de un meta-análisis realizado por nosotros en población pediátrica en la figura 1.

El problema de todos estos meta-análisis es su grado heterogeneidad (tal como se muestra en la figura) circunstancia que no puede solventar ninguna aproximación estadística. Puesto que la calidad de los estudios incluidos es semejante, hay que pensar que las causas de la heterogeneidad se encuentran en las muy distintas intervenciones, tanto por duración, como por dosis de alérgeno administrada (6,7).

Además del control de los síntomas, la SLIT es capaz de mejorar significativamente distintos parámetros objetivos del funcionalismo pulmonar (8,9) y marcadores indirectos de la actividad inflamatoria de la vía aérea (10,11).

El grado de control sintomático obtenido con SLIT es similar al obtenido con fármacos como los antihistamínicos y otros antialérgicos como antileucotrienos, aportando sobre ellos también la ventaja (además de su seguridad) de la duración a largo plazo de los efectos terapéuticos conseguidos (12-14).

Existen también, algunos datos preliminares sobre un posible efecto preventivo de la SLIT, capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica respiratoria. (15).

No disponemos en la actualidad de estudios comparativos de potencia adecuada de la eficacia de la SLIT con respecto a la ITSC (16,17). El único estudio de diseño adecuado (randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento) muestra grados de eficacia similares si bien el tamaño de la muestra era pequeño lo que no permite excluir en error tipo II (18).

Nos encontramos en este momento en una fase de mejora del tratamiento con la introducción de nuevas formulaciones en forma de comprimidos. Estudios iniciales de seguridad y eficacia han sido ya publicados (19,20), y otros muchos se encuentran en la fase final o ya terminados pendientes de su publicación, con un número total muy importantes de pacientes incluidos.

En algunos de estos estudios se aborda el problema de la dosificación, de forma que en poco tiempo podremos obtener un perfil más claro del uso adecuado de este tratamiento (3). Estas nuevas formulaciones en comprimidos aumentan claramente la conveniencia del tratamiento y posiblemente su cumplimentación.

En estos últimos años hemos asistido en primera fila, pues muchos de estos protocolos se han desarrollado en nuestro país, a la pautas rápidas de tratamiento con inmunoterapia subcutánea, las denominadas pautas cluster (21), con el fin de ofrecer al paciente un control sintomático en el menor tiempo posible.

El amplio perfil de seguridad ofrecido por la SLIT la hace una candidata idónea para esta aproximación de forma que se plantea el conseguir beneficios no en días sino en horas, sin cambiar su perfil de seguridad (22-24).

De esta forma nace el concepto del tratamiento específico capaz de ofrecer un alivio rápido de los síntomas de la enfermedad alérgica (25).

Este amplio marco de seguridad no significa que no existan reacciones alérgicas a lo largo del tratamiento, las cuales son más frecuentes en niños asmáticos(26), sin embargo, nunca se han registrado casos de compromiso vital o grave, al contrario de lo que ocurre con la inmunoterapia subcutánea, cuya frecuencia de muertes o de reacciones casi fatales, se ha situado recientemente de forma significativamente mucho más elevada en pacientes asmáticos, dato que no soporta la argumentación de que la mayoría de los casos son secundarios a errores en la dosificación.

El perfil de seguridad de SLIT parece ser también excelente en niños menores de 5 años(27,28), lo cual está haciendo viable el desarrollo de protocolos de verdadera prevención primaria(prevenición de la sensibilización) o secundaria(prevenición del desarrollo de síntomas en niños ya sensibilizados), algo impensable para la inmunoterapia parenteral.

Por último, este perfil de seguridad unido al incremento de los conocimientos en el campo de la tolerancia inmunológica, han propiciado la realización de ensayos clínicos para valorar la eficacia de SLIT en el tratamiento de la alergia a alimentos. Un marco en el que la inmunoterapia subcutánea había fracasado por su elevado riesgo de reacciones anafilácticas (29).

En un estudio reciente doble ciego controlado con placebo, Enrique y cols (30), en nuestro país, fueron capaces de incrementar la tolerancia a la ingesta de avellana en pacientes alérgicos a este fruto, de 2 a más de 11 gramos al finalizar un tratamiento con inmunoterapia sublingual de tan solo 8-12 semanas.

Esta eficacia se constata utilizando metodología de provocación doble ciego controlada con placebo.

En conclusión, podemos decir que la inmunoterapia sublingual se ha convertido en una alternativa segura y eficaz al tratamiento específico en una amplia variedad de situaciones clínicas. A pesar de que quedan muchos temas por documentar de forma más detallada, como la cuestión de la dosis, y la duración del tratamiento, sus expectativas de futuro en campos de interés primordial para la especialidad como son el tratamiento preventivo o el tratamiento de la alergia alimentaria son ciertamente muy importantes.

## REFERENCIAS.

- 1- Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, et al. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(1):38-44.
- 2- Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(2):151-65.
- 3- Bieber T. allergen-specific sublingual immunotherapy: less mystic, more scientific. *Allergy* 2006; 61(2): 149-50.
- 4- Passalacqua G, Guerra L, Pasqueli M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(1):3-12; quiz-3,103.
- 5- Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy; an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(1):31-6.
- 6- Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investing Clin Immunol* 2005; 15(1):9-16.
- 7- Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60(1):4-12.
- 8- Marina M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. clinical, Functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3 year randomized controlled study. *J. Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6):1184-8.
- 9- Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: A multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006.
- 10- Marcucci F, Sensi L, Frati F, et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 2003; 58(7):657-62.
- 11- Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with parietaria-induced respiratory allergy : a randomized controlled trial. *Allergy* 2004; 59(8):883-7.
- 12- Di Renzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long -lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(2):206-10.
- 13- Madonini E, Agostinis F, Barra R, et al. Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J. Immunopathol Pharmacol* 2003; 16(1):73-9.

- 14-** Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S, Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo controlled study. *Allergy* 2000; 55(9):842-9.
- 15-** Novembre E, Galli E, Landi F, et al. conseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4):851-7.
- 16-** Malling HJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy: methodological approaches and experimental results. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(6):539-42.
- 17-** Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004; 59(1):37-8.
- 18-** Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59(1):45-53.
- 19-** Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61:185-90.
- 20-** Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006; 61(2):181-4.
- 21-** Tabar AI, Echechipia S, García BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(19):109-18.
- 22-** D'Ambrosio FP, Ricciardi L, Isola S, et al. Rush sublingual immunotherapy in *Parietaria* allergic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24(4):146-51.
- 23-** Gammeri E, Arena A, D'Anneo R, La Grutta S. Safety and tolerability of ultra-rush(20 minutes)sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Allergol Immunopathol(Madr)* 2005;33(4):221-3.
- 24-** Rossi RE, Monasterolo G. A pilot study of feasibility of ultra-rush (20-25 minutes) sublingual-swallow immunotherapy in 679 patients (699 sessions) with allergic rhinitis and/or asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18(2):277-85.
- 25-** Bousquet J. sublingual immunotherapy: from proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms. *Allergy* 2005; 60(1):1-3.
- 26-** Pajno GB, Peroni DG, Vita D, Pietrobelli A, Parmiani S, Boner AL. Safety of sublingual immunotherapy in children with asthma. *Paediatr Drugs* 2003; 5(11):777-81.
- 27-** Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, et al. post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(5):560-4.
- 28-** Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(5):565-71.
- 29-** Oppenheimer J, Bock S, Nelson H, Chistensen F, Leung D. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:256-62.
- 30-** Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5):1073-9.